

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК АМИНОКАЛЬЦИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

РЖЕУССКИЙ С.Э.*, КУГАЧ В.В.*, ТАРАСЮК И.В.***, СИВАКОВ А.А.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Белорусская медицинская академия постдипломного образования****

Резюме. В статье приведены результаты разработки состава и технологии таблеток аминokalцида. В ходе исследования использовали методы оценки технологических свойств порошков и таблеток в соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Беларусь.

Показано, что природа (крахмал картофельный, МКЦ, лактоза, аэросил) и количество вспомогательных веществ влияют на технологические свойства (прочность на сжатие и истирание, распадаемость) таблеток аминokalцида.

Определено, технологические факторы: время смешивания таблеточной смеси, время опудривания гранулята и способ введения витамина D₃ влияют на показатели качества таблеток аминokalцида. Показано, что разработанная технология с применением влажного гранулирования обеспечивает производство таблеток, соответствующих требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь на протяжении 24 месяцев хранения в естественных условиях.

Ключевые слова: таблетки, гранулят, однородность содержания, срок годности.

Abstract. In this article the results of the development of structure and technology of aminocalcid tablets are presented. During the research estimation methods of technological properties of powders and tablets according to the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus were used.

It has been shown, that the nature (potato starch, MCC, lactose, aerosil) and quantity of auxiliary substances influence technological properties (durability on compression and attrition, disintegration) of aminocalcid tablets.

It has been determined, that such technology factors as time of mixing tablet mixes, time of chip dusting and the way of vitamin D₃ introduction influence the parameters of aminocalcid tablets quality. It has also been shown, that the developed technology with damp granulation application provides for manufacture of the tablets meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus during 24 months of storage in natural conditions.

В целях профилактики и лечения остеопороза используют разнообразные лекарственные средства, которые подразделяют на несколько групп: замедляющие резорбцию костной ткани, стимулирующие костеобразование и лекарственные средства многопланового действия [1].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации. – Ржеусский С.Э.

Важнейшим элементом всех профилактических и лечебных программ при остеопорозе является обеспечение достаточного потребления кальция. Основная роль кальция состоит в образовании костной ткани [2].

В процессе всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта принимает участие витамин D₃. Он также тормозит вымывание кальция из костной ткани, способствует его реабсорбции в почечных канальцах и уменьшает выделение с мочой [3].

Лекарственные средства, содержащие кальций и витамин D₃, являются обязательными компонентами в терапии остеопороза.

Однако для предотвращения переломов и увеличения прочности костей приема только этих лекарственных средств недостаточно. Для нормального развития кости необходим строительный материал органического матрикса – аминокислоты, так как почти две трети по массе коллагена соединительной ткани и белковой части кости составляют пролин и глицин [4]. Лекарственных средств, которые оказывали бы многоплановое действие, доставляя в организм кальций, витамин D₃ и аминокислоты, в арсенале медицины нет.

В рамках выполнения Государственной научно-технической программы «Аминокислоты» разрабатывается лекарственное средство для профилактики и вспомогательной терапии остеопороза на основе композиции аминокислот, солей кальция, холекальциферола – таблетки аминикальцида.

Ранее нами установлено, что технологические свойства фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ не обеспечивают производство таблеток методом прямого прессования [5].

Целью данного этапа исследования была разработка состава и технологии получения таблеток аминикальцида.

Методы

В работе использовали фармацевтические субстанции: кальция глицинат (ФС РБ 0980-06), кальция пролинат (ФС РБ 0981-06) и кальция цитрат (ТУ ВУ 1001185198. 107-2007), синтезированные в Институте физико-органической химии Национальной Академии Наук Беларуси, витамин D₃ (НД РБ 0349 С-2006, производства фирмы DSM Nutritional Product L.t.d. (Швейцария), а также вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ, Ph. Eur. 3rd edition [6]), крахмал картофельный, сорт «Экстра» (ГОСТ 7699-78 изм. 1-3, ГОСТ 7698-93, ВР 2002 Ph. Eur. 3rd), кальция стеарат (Ph. Eur. 4th edition [7]), аэросил (ТУ РБ 400069905.025-2005).

Были получены 22 таблеточные смеси, различающиеся природой и количеством вспомогательных веществ. Составы 1-2 содержали МКЦ в количестве 5,5% и 9,2%. Состав №3 содержал 0,09% аэросила. Составы №4-6 различались соотношением кальция цитрата и крахмала (1:1,1; 1,5:1; 2,7:1 соответственно). Остальные смеси имели одинаковый состав, но различались технологией приготовления.

Для получения гранулята в лабораторных условиях порошковую смесь увлажняли раствором связывающего вещества, после чего протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм. Высушивали в сушильном шкафу при температуре не выше 50°C до остаточной влажности 5-7%, затем протирали через сито с диаметром отверстий 1,5 мм. Опудривали в ступке с помощью пластикового совка.

Порошковые смеси и грануляты прессовали в таблетки диаметром 12 мм на ручном гидравлическом прессе при давлении прессования 120 МПа.

При производстве таблеток на РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» были использованы: высокоскоростной смеситель-гранулятор RMG-25, сушилка взвешенного слоя FBD 25, двухконусный смеситель DCB 80, таблеточный пресс Mini Press II и вертикальный гранулятор Mini, блистер-упаковочный аппарат. Все оборудование производства фирмы «Bectochem», Индия. В промышленных условиях таблеточную массу готовили следующим образом: вспомогательные вещества и фармацевтические субстанции кальция пролината и кальция глицината загружали в высокоскоростной смеситель-гранулятор, добавляли раствор связывающего вещества и гранулировали в течение 15 минут. Гранулят сушили при температуре 30-45°C в течение 90 минут, протирали через сито с диаметром отверстий 1,6 мм. Опудривание проводили на двухконусном смесителе при скорости вращения 20 оборотов в минуту. Витамин D₃ в состав таблеток вносили четырьмя способами.

1. Витамин D₃ полностью вносили в таблеточную массу на стадии получения гранулята. Смесь перемешивали в течение 30 минут.

2. Витамин D₃ вносили на стадии получения гранулята, соблюдая при смешивании соотношение компонентов 1:1. Для этого в емкость помещали отвешенное количество витамина и прибавляли такое же количество порошковой смеси, перемешивали в течение 1 минуты (серия №8) и 3 минут (серия №9). Процесс повторяли до полного смешивания всех ингредиентов.

3. Витамин D₃ вводили в составе опудривающей смеси при постоянном соотношении компонентов 1:1. Для этого в емкость помещали отвешенное количество витамина и прибавляли такое же количество гранулята, перемешивали в течение 1-3 минут. Процесс повторяли до полного смешивания всех ингредиентов.

4. Витамин D₃ растворяли в гранулирующей жидкости, которую использовали для приготовления гранулята.

Таблетки диаметром 12 мм в условиях производства получали на таблеточном прессе Mini Press II.

Для оценки прессуемости навеску порошка массой 0,3 г прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетку диаметром 9 мм при давлении 120 МПа. Раздавливающую нагрузку определяли на пружинном динамометре. Прессуемость порошка выражали в Н [8].

Технологические свойства таблеточных смесей и гранулятов определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь: сыпучесть изучали методом неподвижной воронки (2.9.16), распадаемость таблеток исследовали на лабораторном идентификаторе распадаемости «качающаяся корзинка» (2.9.1), определение истираемости таблеток проводили в барабанном истирателе (2.9.7), прочность таблеток на сжатие исследовали пружинным динамометром (2.9.8), тест растворение проводили в приборе с корзинкой (2,9.3), высоту и диаметр таблеток изучали с помощью штангенциркуля, однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной деривацией на приборе Agilent 1100 Series с флуоресцентным де-

тектором (производства фирмы Agilent Technologies) (2.9.6 тест А) [9].

Определение сроков годности осуществляли в естественных условиях в соответствии с методическими указаниями по изучению стабильности и установлению сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств [10].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel [11].

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы были изготовлены 6 серий таблеток с применением влажного гранулирования по технологии №1 (серии №1-6). Установлено, что разница между результатами теста «прочность на сжатие» смесей 1 и 6 статистически не достоверна ($p > 0,05 = 0,99$). Показано, что для всех остальных смесей природа и количество вспомогательных веществ статистически значимо влияли на распадаемость и прочность таблеток на сжатие ($p < 0,05$) (таблица 1).

Нами установлено, что из растворов связывающих веществ (крахмал, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза) наиболее подходящим для таблеточной массы является раствор крахмала 5%-й концентрации в количестве 8% от массы.

В целях апробации технологии на заводском оборудовании изготовили серию №7 таблеток аминокальцида по технологии №1. Показано, что таблетки имеют удовлетворительные показатели: распадаемость ($12,1 \pm 0,32$) мин., истираемость (0,22%) и прочность на сжатие ($64,9 \pm 4,00$) Н. Однако таблетки не соответствовали требованиям Государственной фармакопии Республики Беларусь по показателю «однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства». Содержание витамина D₃ колебалось от 0,073 до 1,738 мг при норме $0,7 \pm 0,105$ мг.

Целью дальнейших исследований было получение однородного содержания витамина D₃ в таблетках.

Известно, что однородные смеси порошкообразных веществ образуются при равном

Таблица 1

Влияние природы и количества вспомогательных веществ на показатели качества таблеток аминакальцида (лабораторные образцы)

Номер серии	Распадаемость, мин. (n=6)	Истираемость, %	Прочность на сжатие, Н (n=10)
1	21,0±0,76	0,17	71,3±3,83
2	24,0±0,73	0,12	84,0±4,21
3	13,9±0,33	0,25	64,4±3,68
4	12,1±0,40	0,31	53,8±3,33
5	14,9±0,36	0,24	58,3±3,69
6	19,6±0,52	0,18	71,3±4,47
Допустимые границы по проекту ФС	не более 45	до 1	не менее 50

Таблица 2

Влияние технологии приготовления на показатели качества таблеток аминакальцида (заводские и лабораторные образцы)

Серия, №	Время смешивания каждой порции, мин.	Время смешивания всей массы, мин.	Время опудривания, мин.	Показатели качества таблеток			
				Распада- емость, мин. (n=6)	Истирае- мость, %	Прочность на сжатие, Н (n=10)	Количество таблеток, не соответствующих требованиям ГФ РБ по показателю однородность содержания, шт., (n=20)
Технология №2							
8	1	30	30	15,5±0,40	0,24	59,1±1,43	7
9	3	30		15,3±0,59	0,24	61,1±1,54	5
10		30		12,9±0,32	0,51	55,7±3,72	8
11		60		13,3±0,29	0,44	57,3±4,21	6
12		90		14,8±0,28	0,35	62,6±7,27	4
13		120		15,1±0,37	0,20	64,7±9,71	5
14		30	60	13,9±0,32	0,21	58,1±5,83	7
15		60		14,2±0,30	0,18	65,2±11,14	5
16		90		14,7±0,30	0,16	66,4±6,71	4
17		120		15,5±0,32	0,10	69,4±8,09	4
Технология №3							
18	-	30	60	14,5±0,41	0,31	56,9±4,22	4
19			120	15,1±0,58	0,25	59,1±1,43	2
20			180	15,7±0,45	0,21	61,1±1,54	2
Технология №4							
21	-	30	60	13,0±0,54	0,45	71,4±4,05	0
22				14,1±0,47	0,29	77,8±4,23	0
Допустимые границы по проекту ФС				не более 45	до 1	не менее 50	1

соотношении ингредиентов [12]. На втором этапе работы изучали влияние технологии введения витамина D₃ на однородность его содержания. Для этого были приготовлены 15 серий таблеток аминакальцида в условиях РУП “ГЗМП” (№8, 9, 22) и в условиях лабора-

тории (№10-21). Результаты исследования таблеток представлены в таблице 2.

Установлено, что увеличение времени смешивания и времени опудривания таблеток, приготовленных по технологии №2 и №3, статистически достоверно увеличивает проч-

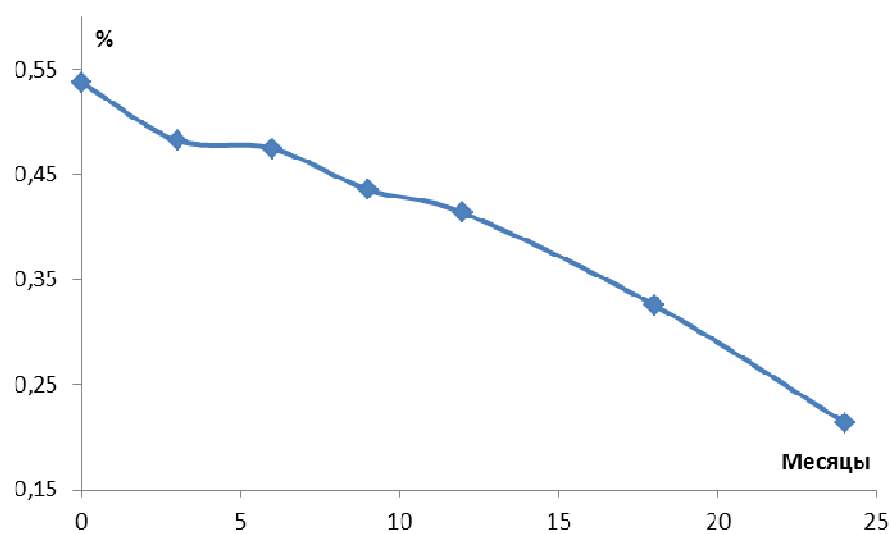


Рис. 1. Влияние времени хранения на истираемость таблеток аминокальцида.

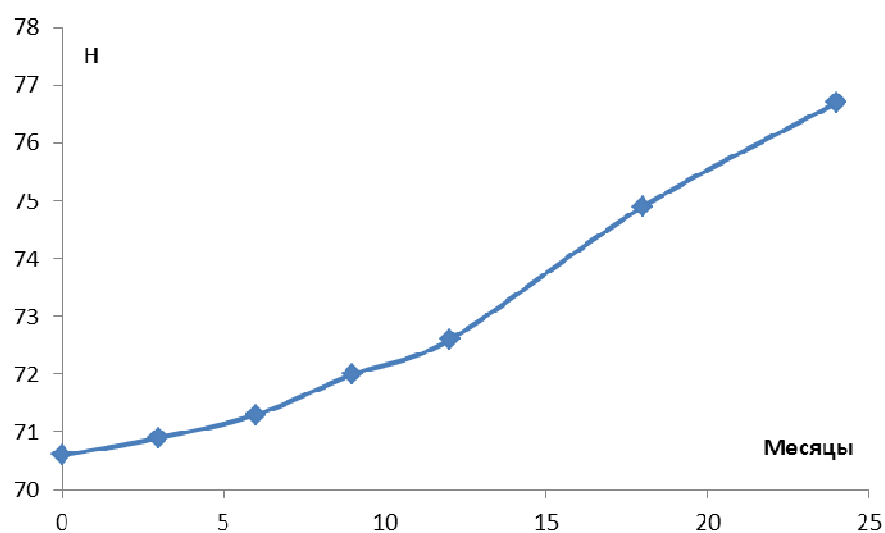


Рис. 2. Влияние времени хранения на прочность на сжатие таблеток аминокальцида.

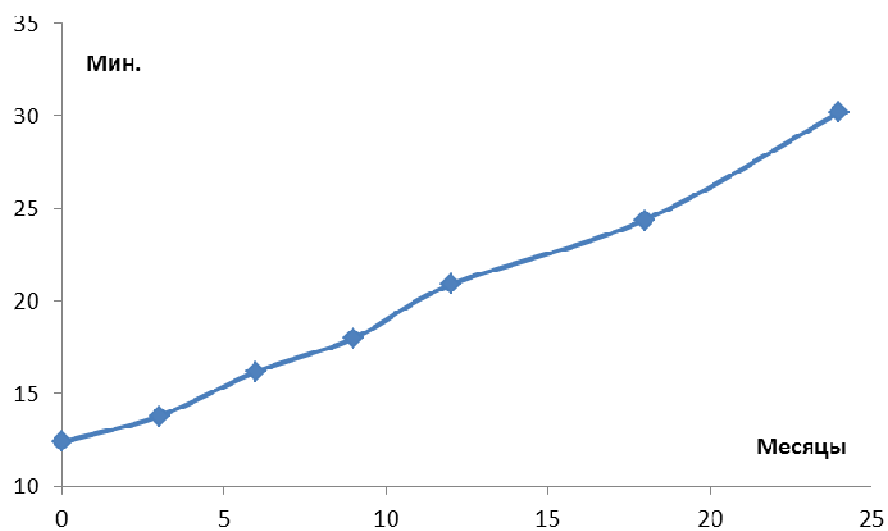


Рис. 3. Влияние времени хранения на распадаемость таблеток аминокальцида.

ность таблеток на сжатие ($p < 0,05$) и уменьшает истираемость, а также увеличивает время распадаемости таблеток ($p < 0,05$). С увеличением времени опудривания улучшается показатель «однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства», однако этот показатель остается за границами, допускаемыми Государственной фармакопеей Республики Беларусь [8].

Показано, что требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь по исследованным показателям: распадаемость, прочность на истирание, прочность на сжатие и однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства удовлетворяют таблетки, приготовленные по технологии №4 (серии №21, 22).

Таблетки серии №22 были расфасованы в блистеры и использованы для определения сроков годности в естественных условиях. Установлено, что на протяжении всего периода наблюдений (24 месяца) таблетки аминокальцида по показателям «описание», «подлинность», «однородность массы» и «микробиологическая чистота» оставались неизменными.

Показано, что при хранении в естественных условиях увеличивается прочность таблеток на сжатие ($p < 0,05 = 0,019$) и прочность на

истирание, а также время распадаемости ($p < 0,05 = 0,00006$). Показатели прочности и распадаемости таблеток соответствовали требованиям, предусмотренным Государственной фармакопеей Республики Беларусь (рис. 1-3).

Установлено, что в процессе хранения таблеток аминокальцида в естественных условиях наблюдалось незначительное уменьшение количественного содержания действующих веществ и снижение степени их растворения ($p > 0,05$). При этом по данным показателям, а также по однородности содержания витамина D₃ и солей аминокислот на протяжении всего срока наблюдения таблетки соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (таблица 3). Срок 2 года установлен как срок годности таблеток аминокальцида.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что введение в состав таблеток аминокальцида микрокристаллической целлюлозы, увеличение содержания кальция цитрата и уменьшение количества крахмала увеличивало прочность на сжатие и время распадаемости таблеток, а также уменьшало ис-

Таблица 3

Показатели качества таблеток аминокальцида при изучении их срока годности

Количественное содержание, мг			Однородность содержания, %			Растворение, %	
витамин D ₃	кальция глицинат	кальция пролинат	витамин D ₃	кальция глицинат	кальция пролинат	кальция глицинат	кальция пролинат
от 0,595 до 0,805	от 170 до 230	от 170 до 230	от 85 до 115	от 85 до 115	от 85 до 115	от 75 до 115 за 45 минут	от 75 до 115 за 45 минут
8.2008. Закладка на хранение							
0,730±0,03	201,81±6,09	206,04±6,04	92,8-105,5	95,1-105,3	95,4-105,3	94,9±10,6	97,5±7,2
11.2008. 3 месяца хранения							
0,721±0,02	200,8±6,03	206,67±6,84	93,2-106,4	95,5-106,5	95,2-106,3	98,3±9,5	98,2±9,2
2.2009. 6 месяцев хранения							
0,722±0,03	200,36±6,36	205,90±6,52	92,9-107,0	95,5-105,7	94,7-105,1	94,3±7,8	94,7±6,5
5.2009. 9 месяцев хранения							
0,720±0,03	199,95±5,98	206,21±7,06	92,9-108,1	95,3-105,0	94,0-104,9	89,6±8,3	93,8±8,4
8.2009. 12 месяцев хранения							
0,719±0,03	199,13±6,90	205,06±6,66	92,1-106,8	94,8-104,9	95,0-105,3	91,5±9,0	90,6±10,1
2.2010. 18 месяцев хранения							
0,712±0,03	198,77±6,96	204,72±6,82	91,5-107,6	94,5-105,5	94,9-104,9	90,5±6,7	89,6±8,5
8.2010. 24 месяца хранения							
0,713±0,02	198,34±5,85	204,68±5,96	92,2-106,8	94,5-104,3	95,4-104,6	88,8±8,2	89,2±7,5

тираемость ($p < 0,05$). Введение в состав таблеток аэросила не влияло на показатели качества таблеток ($p > 0,05$).

Определено, что удлинение продолжительности смешивания ингредиентов таблеток на стадиях получения гранулята (от 30 до 120 минут) и опудривания (от 30 до 180 минут) статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивало время их распадаемости, прочности на сжатие и уменьшало истираемость.

Доказано, что технология введения витамина D₃ на стадии получения гранулята, опудривания и в составе раствора связывающего вещества влияла на его однородность дозирования. Таблетки, соответствующие требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, получили при введении витамина D₃ в составе раствора связывающего вещества, при продолжительности смешивания 30 минут и продолжительности опудривания 60 минут.

Показано, что разработанная с применением влажного гранулирования технология обеспечивает производство таблеток, соответствующих требованиям Государственной Фармакопеи Республики Беларусь на протяжении 24 месяцев хранения в естественных условиях.

Литература

1. Овчинникова, Л.К. Остеопороз: современный взгляд на проблему / Л.К. Овчинникова // Новая аптека. – 2006. – № 11. – С. 17–20.
2. Chapuy, M.C. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly wmen with calcium and vitamin D3 supplements. / M.C. Chapuy, P.J. Meunier // Osteoporos Int. – 1996. – №6 (Suppl 3). – P. 60–63.
3. Насонов, Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина D / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, Д. Гукасян // Клиническая медицина. – 1997. – №9. – С. 9–15
4. Маршалл, В. Дж. Клиническая биохимия – М.: Издательство БИНОМ – «Невский диалект». – 1999. – 368 с.
5. Ржеусский, С.Э. Исследование технологических свойств глицината кальция и пролината кальция / С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач // Материалы IX Международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2009. – 493 с.
6. European Pharmacopoeia, 3rd edn. Strasbourg: Council of Europe, 1997.
7. European Pharmacopoeia, 4th edn, 2002. Strasbourg: Council of Europe, 2002.
8. Ищенко, В.И. Методические указания по выполнению лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Учебное пособие / В.И. Ищенко. – Витебск, изд-во ВГМУ. – 2003. – 214 с.
9. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: Общие методы контроля качества лекарственных средств. - Том 1. - Минск. - МГПТК полиграфии. – 2006. – 656 с.
10. МУ 09140.07-2004. Методические указания. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств. – Минск, 2004. – 57 с.
11. Теслюк, И.Е. Статистика / И.Е. Теслюк. – Минск, «Ураджай». – 2000. – 360 с.
12. Ansel, H.C. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / H.C. Ansel, L.V. Allen, N. G. Popovich. – 1999. – 595 p.

Поступила 21.08.2010 г.

Принята в печать 02.09.2010 г.